

3.K Monitoring raumluftechnischer Anlagen

Autor: Dr. Hans H. Schicht / EL 19

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Was ist die Aufgabe des Pharmamonitoring raumluftechnischer Anlagen?
- Was unterscheidet das Pharmamonitoring vom MSR-System solcher Anlagen?
- Welche physikalischen und mikrobiologischen Messgrößen erfordern ein Monitoring?
- Wozu dienen Warn- und Aktionsgrenzen?

3.K.1 Ziele des Prozessmonitorings

Im Rahmen des Monitorings pharmazeutischer Herstellungsprozesse, also der Mess- und Aufzeichnungsaktivitäten rund um den Herstellungsprozess, ist auch die Überwachung und Registrierung raumluftechnischer Messgrößen erforderlich.

Zu unterscheiden ist dabei zwischen

- Messgrößen, die für die Produktqualität und -sicherheit relevant sind und deren Einhaltung deshalb im Rahmen der Chargendokumentation zu belegen ist, und
- Messgrößen, deren Überwachung für die ordnungsgemäße Aufrechterhaltung eines einwandfreien Betriebs der raumluftechnischen Anlage erforderlich ist.

Die Daten, deren Überwachung für die Produktqualität und -sicherheit relevant sind, müssen in das **Pharmamonitoring** der raumluftechnischen Anlage einfließen. Hingegen ist für die Erfassung, Registrierung und Beherrschung der technischen Daten das Mess-, Steuer- und Regulierungssystem (MSR-System) der raumluftechnischen Anlage und übergeordnet, wo vorhanden, das **Gebäudeleitsystem** zuständig.

3.K.2 Datenmanagement im raumluftechnischen Pharmamonitoring

Insbesondere bei der Herstellung steriler Produkte oder bei anderen anspruchsvollen Produktionsaufgaben sind Daten, welche den korrekten Betrieb der raumluftechnischen Anlage belegen, ein Kernelement der Qualitätssicherung. Damit werden sie gleichzeitig zum Bestandteil der Chargendokumentation. Ob und in welchem Umfang solche Daten zu erfassen und zu dokumentieren sind, muss für

jede Aufgabenstellung individuell entschieden werden. Für die Erfassung und Speicherung von Daten, die für den Nachweis der Produktsicherheit relevant sind und kontinuierlich oder häufig erfasst werden, dienen die computergestützten Systeme des **Pharmamonitorings**. Diese haben den regulatorischen Auflagen zu genügen, wie sie im Anhang 11 zum EU-GMP-Leitfaden¹ und den analogen Richtlinien der FDA festgelegt sind².

Solche computergestützte Systeme sind validierungspflichtig (siehe Kapitel 9 *Computervalidierung*). Tauglichste Grundlage dafür ist der ausführliche GAMP-5-Leitfaden, an dessen Erstellung Vertreter der Aufsichtsbehörden Europas und der USA maßgeblich mitgewirkt haben.

Kernelemente der **computergestützten Datensicherung** sind:

- Nur autorisierte Personen dürfen Daten in das System eingeben und solche verändern.
- Nicht autorisierten Personen bleibt der Zugriff zum Monitoringsystem verweigert.
- Daten müssen gegen unfallbedingte oder böswillige Beschädigung sowie gegen Verlust geschützt sein.
- Die Datenspeicherung muss strengen Sicherheitskriterien genügen.
- Die Fälschung von Daten und Unterschriften muss unmöglich sein.

Auch die Verfügbarkeit der Daten muss langfristig sichergestellt sein: Sie müssen deutlich über das Verfalldatum der Produkte hinaus abrufbar bleiben. In vielen Staaten sind diesbezüglich auch gesetzgeberische Auflagen zu beachten.

Die Regelsysteme der raumluftechnischen Anlagen und die übergeordneten Gebäudeleitsysteme sind – dank ihres oft hohen Vernetzungsgrades – fast immer validierungsuntauglich. Deshalb muss das Pharmamonitoringsystem der raumluftechnischen Anlage unabhängig vom Gebäudeleitsystem konzipiert sein: Es darf durch dieses nicht beeinflusst werden können. Personen, die für den Zugriff auf das Gebäudeleitsystem befugt sind, haben in der Regel keinen Zugriff auf das Pharmamonitoringsystem.

Gebäude und deren Infrastruktursysteme, die der Herstellung beispielsweise steriler Arzneimittel dienen, erfordern das Pharmamonitoring sowohl physikalischer als auch mikrobiologischer **Messgrößen**. Nach heutigem Stand der Technik können allerdings nur die physikalischen Messgrößen durch automatisierte computergestützte Systeme überwacht und ausgewertet werden, nur sie können damit auch Grundlage automatischer Alarmierungen sein.

Die im Rahmen des Pharmamonitoring eingesetzten Messgeräte zur Erfassung physikalischer und mikrobiologischer Messgrößen müssen in periodischen Intervallen rekali­briert werden, unabhängig davon, ob sie in das computergestützte Monitoringsystem integriert sind oder periodischen Messungen von Hand

1. Kapitel H.6.11 Anhang 11: Computergestützte Systeme

2. Kapitel I.7 Leitlinie zur Inspektion computerstützter Systeme in der Arzneimittelherstellung

dienen. Das Intervall zwischen aufeinander folgenden Rekalibrierungen beträgt in der Regel ein Jahr.

Messgrößen, deren kontinuierliche Überwachung wenig Sinn macht oder verfahrenstechnisch unmöglich ist – was auf die mikrobiologischen Messgrößen zutrifft – können bzw. müssen von Hand überwacht und protokolliert werden. Eine physikalische Messgröße dieser Art ist die Überwachung des Differenzdruckes zwischen der Roh- und Reinfluftseite von HEPA-Filtern, wo eine viertel-, halb- jährliche oder sogar jährliche Ablesung und Protokollierung genügt.

3.K.3 Raumluft- und reinraumtechnische Daten

Nachstehend wird nur noch auf diejenigen Daten eingegangen, die im Rahmen des Pharmamonitorings der raumlufttechnischen Anlage zu belegen sind.

Zu unterscheiden sind dabei zwei Datentypen (siehe Abbildung 3.K-1).

	Datentyp 1	Datentyp 2
Erfassungshäufigkeit	kontinuierlich oder häufig	periodisch
Erfassungsart	automatisch	von Hand
Beispiele	<ul style="list-style-type: none"> • Über- bzw. Unterdruckhaltung • Temperaturen und relative Luftfeuchten • Partikelkonzentrationen in A- und B-Bereichen 	<ul style="list-style-type: none"> • Partikelkonzentrationen in Räumen der Raumklassen C und D • Druckdifferenzen von HEPA-Filtern

Abbildung 3.K-1 Datentypen für das Pharmamonitoring

Sinnvoll ist es, beispielsweise auch die Funktionsüberwachung von Schleusentüren und insbesondere deren Alarmfunktionen auf das Pharmamonitoring zu schalten.

Periodisch zu überwachen sind neben den Partikelkonzentrationen und Druckdifferenzen alle **mikrobiologischen Messgrößen**, deren Erfassung und Auswertung insbesondere in der Herstellung steriler Arzneimittel ein besonders hoher Stellenwert zukommt, sie kann aber auch in der nicht sterilen Herstellung erforderlich sein (siehe Kapitel 10.F *Partikelmonitoring*).

In der FDA-Richtlinie für die aseptische Arzneimittelherstellung ist nur die Erfassung der luftgetragenen Mikroorganismen ausdrücklich gefordert, ergänzt durch die Luftkeimsedimentation als optionale Messung (siehe Kapitel 3.D.2 *GMP-Anforderungen an Reinräume: Reinheitsklassen*). Hingegen verlangt der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden auch die Erfassung der Oberflächenreinheit kritischer Arbeitsflächen sowie von Sterilhandschuhen. Die Überwachung dieser Messgrö-

ßen wird auch in der Monographie <1116> der U.S. Pharmacopeia für die mikrobiologische Überwachung reiner Arbeitsbereiche empfohlen. Die numerischen Grenzwerte in dieser Monographie sind mit denjenigen im EU-GMP-Leitfaden jedoch nicht deckungsgleich. Der Rhythmus der mikrobiologischen Datenerfassung ist risikoabhängig und kann von mehrmals pro Charge bis zu viertel- und halbjährlich reichen.³

3.K.4 Risiken mikrobiologischer Datenerfassung

Beim heutigen Stand der Technik erfolgt die mikrobiologische Datenerfassung noch weitestgehend von Hand, und zwar mittels Verfahren, die strenggenommen nicht als Sterilverfahren klassifiziert werden können. Damit sind solche Messungen auch wieder unter den Prozessrisiken einzureihen! Dieses Risiko verdient insbesondere beim Einsatz von Prozesstechnologien Beachtung, die ein besonders hohes Maß an Sterilitätssicherheit zu bieten vermögen, wie der Isolator- und RABS-Technologie (siehe Kapitel 3.F *Barriersysteme und Isolatoren*).

Auf die Risikoproblematik mikrobiologischer Datenerfassung geht der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden nur ganz summarisch ein: mit dem Hinweis, dass Eingriffe zur Probenahme in den aseptischen Kernbereich während des Prozessbetriebs die reinraumtechnischen Schutzfunktionen nicht beeinträchtigen sollen. Konkreter äußert sich dazu die Monographie <1116> der U.S. Pharmacopeia. Hier wird empfohlen, die Häufigkeit der Eingriffe zur mikrobiologischen Probenahme auf ihren Nutzen abzustimmen und Methoden zu bevorzugen, die keinen Prozesseingriff durch Personen erfordern.

Ist durch umfassende Qualifizierung und Validierung beispielsweise bei Hochsicherheits-Schutzkonzepten (Isolatortechnik oder RABS-Technologien) die Zuverlässigkeit des Schutzkonzepts zur Beherrschung mikrobiologischer Risiken überzeugend nachgewiesen worden, so kann die Häufigkeit der mikrobiologischen Probenahmen reduziert werden im Vergleich zu denjenigen bei konventionellen Reinraumsystemen. Diese Verlagerung des Nachweises der Sterilisationsicherheit vom Monitoring in die vorgelagerten Prüfprozeduren der Qualifizierung und Validierung bedeutet eine weitere Aufwertung derselben.

3.K.5 Warn- und Aktionsgrenzen

Als Grundlage des Monitorings, und nicht zuletzt auch als Grundlage für **Trendanalysen** des Anlagen- und Prozessverhaltens, die es ermöglichen, sich anbahnenden Problemen schon in der Entstehungsphase entgegenwirken zu können, empfiehlt sich die Abstützung auf ein Zweistufenkonzept messtechnischer Grenzwerte (siehe auch Kapitel 10.E.2 *Grenzwerte*).

3. *Siehe auch Kapitel 10.E Mikrobiologisches Monitoring.*

Zweistufenkonzept messtechnischer Grenzwerte	
Warngrenze (alert limit)	Ein im Voraus festgelegter Messwert etwas außerhalb des üblichen Toleranzbandes. Sobald sie überschritten wird, ist die Überwachung gemäß einem im Voraus festgelegten Aktionsplan zu intensivieren.
Aktionsgrenze (action limit)	Ein im Voraus festgelegter Messwert deutlich außerhalb des üblichen Toleranzbandes. Sobald sie überschritten wird, sind die im Voraus definierten Problemanalyse- und Korrekturmaßnahmen zu ergreifen.

Abbildung 3.K-2 Zweistufenkonzept messtechnischer Grenzwerte

Für die Raumtemperatur könnte man z.B. folgende Festlegungen treffen:

- Sollwert: 22 °C
- Regeltoleranz: 22 °C ± 2 °C
- Alarmgrenze: 22 °C ± 4 °C
- Aktionsgrenze: 22 °C ± 6 °C

Alarmer, beispielsweise infolge Überschreitung von Warn- und Aktionsgrenzen oder einer zu lange offen gehaltenen Schleusentür, sollten wenn immer möglich auf das computergestützte Pharmamonitoring geleitet und dort unlöschar registriert werden. Überschreitungen von Warn- und Aktionsgrenzen sind beide zu alarmieren.

3.K.6 Betrieb und Instandhaltung

Um Infiltrationen von Falschluff insbesondere in Gebäude oder Gebäudebereiche zu verhindern, in denen ein Schutz vor Kontaminationen durch reinraumtechnische Maßnahmen aufrecht zu erhalten ist, sollten deren raumluftechnische Anlagen kontinuierlich in Betrieb sein. Im Falle von luftreinheitsklassifizierten Arbeitsbereichen ist dies eine Muss-Vorschrift. Jedoch kann es aus Gründen der Wirtschaftlichkeit sinnvoll sein, die raumluftechnischen Anlagen während der Ruhezeiten der Arbeitsstätte – also im Betriebszustand Ruhezustand (*at rest*) – mit vermindertem Luftvolumenstrom zu betreiben, denn es lassen sich so namhafte Energieeinsparungen erzielen.

Auch dann muss aber unbedingt die Aufrechterhaltung der festgelegten Über- bzw. Unterdrücke sowie der für den Ruhezustand geforderten Raumklassen und Strömungsformen gewährleistet sein.

Wichtige Hinweise für den Betrieb, die Wartung und die Überwachung pharmazeutischer Reinraumsysteme findet man in der internationalen Norm EN ISO 14644-5 sowie in der Richtlinie VDI 2083 Blatt 5.1, die die EN ISO Norm ergänzt.

Zusammenfassung:

Das Pharmamonitoring der raumluftechnischen Anlage dient der Messung, Registrierung und Speicherung von Daten, die für die Qualität von Arzneimitteln von Bedeutung sind und damit oft auch in die Chargendokumentation einfließen.

Physikalische Daten, die kontinuierlich oder häufig zu erfassen sind, werden, zumindest bei Gebäuden für anspruchsvollere Produktionsaufgaben, in der Regel weitestmöglich elektronisch erfasst, weiterverarbeitet und langfristig gespeichert – weit über das Ablaufdatum der Arzneimittel hinaus. Ergänzende physikalische und insbesondere mikrobiologische Daten hingegen werden von Hand erfasst und protokolliert.

Beide Datensätze, also diejenigen aus dem computergestützten Monitoring und diejenigen aus den manuellen Messungen, sind in periodischen Zeitabständen einer Trendanalyse zu unterziehen. Um sich anbahnende Probleme frühzeitig erkennen und ihnen rechtzeitig begegnen zu können, werden Warn- und Aktionsgrenzen festgesetzt. Bei deren Überschreitung werden Alarmer ausgelöst, deren automatische und nicht löschbare Erfassung ebenfalls Aufgabe der computergestützten Pharmamonitoringsysteme ist.